

ist es infolge der Warnmeldungen wahrscheinlich zu einer Reihe von Therapieumstellungen gekommen, wodurch die Patienten möglicherweise schlechter als vorher therapiert wurden. Um eine realistische Einschätzung des Gefährdungspotenzials speziell von Cabergolin zu erhalten, wurde eine retrospektive Analyse von Behandlungsfällen durchgeführt.

Aus einer regionalen Datenbank in Großbritannien wurden 234 Parkinson-Patienten identifiziert, die Cabergolin einnahmen. Sie repräsentierten einen breiten Querschnitt von Parkinson-Patienten. Alle Schweregrade und Altersklassen waren vertreten, die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei 8,8 Jahren. In den Krankenakten wurde nach Symptomeintragungen gesucht, die auf fibrotische Veränderungen hinwiesen (z. B. unerklärliche Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Knöchelödeme, therapierefraktärer Husten). Auch eine erhöhte Erythrozyten-Sedimentations-

rate galt als Warnhinweis. 15 Patienten (6,4 %) hatten solche Hinweise in ihren Krankenakten und wurden daraufhin gründlich labormedizinisch, klinisch und apparativ untersucht.

So wurden zwei Patienten mit einer möglicherweise durch Cabergolin induzierten pulmonalen Alveolitis identifiziert, Fälle von Herzklappenfibrosen traten nicht auf. Bei einem Patienten war ein möglicherweise auf die Cabergolin-Einnahme zurückzuführendes pathologisches Herzgeräusch aufgetreten. Die Nebenwirkungen waren nicht bedrohlich.

Vor dem Hintergrund dieser vergleichsweise geringen Zahlen (1,3 %) erscheinen den Autoren die Vorsichtsmaßnahmen für eine Cabergolin-Therapie eher übertrieben und voreilig. Unter anderem bezogen sich die Warnhinweise nämlich auf die Ergebnisse einer Studie mit hochdosiertem *Pergolid*, bei der eine hohe Zahl von fibrotischen Herzklappenveränderungen nachgewiesen wurde. *Ca-*

*bergolin* wird aber nicht in derartig hohen Äquivalenzdosen eingesetzt. Zum Anderen könnte es sich bei der Herzklappenfibrose um eine spezifische Nebenwirkung von Pergolid handeln.

In einer anderen Studie mit dyskinetischen Parkinson-Patienten unter einer Hochdosis-Cabergolin-Therapie, in der auf diese mögliche Nebenwirkung besonders geachtet wurde, fand sich kein Fall mit einer Medikamenten-induzierten Fibrose.

Prospektive Studien mit einer größeren Patientengruppe müssen nun folgen, da eine retrospektive Analyse an ausgewählten Patienten nur eine geringe Aussagekraft hat.

#### Quelle

Dhawan V, et al. Retrospective evaluation of cardio-pulmonary fibrotic side effects in symptomatic patients from a group of 234 Parkinson's disease patients treated with cabergoline. *J Neural Transm* 2005;e-pub 23. März 2005.

Dr. Barbara Kreuzkamp,  
München

## Therapierefraktäre fokale Epilepsie

### Sequenzielle Monotherapie oder Kombination?

**Ein direkter Vergleich von sequenzieller Monotherapie mit Kombinationstherapie bei therapierefraktären Epileptikern zeigte keine Überlegenheit für eine der Optionen. Ein direkter Vergleich möglicher Kombinationen existiert nicht. Auf einem von der Firma Pfizer unterstützten Symposium beim internationalen Epilepsiekongress in Paris Ende August 2005 wurde über diese Situation genauer berichtet.**

Wenn bei Epilepsie die initiale Monotherapie nicht zur gewünschten Anfallsfreiheit führt, gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten:

- Wechsel auf eine andere Monotherapie
  - Versuch einer Kombinationstherapie
- Prospektive Vergleichsstudien dazu gibt es kaum. Eine, die wegen der geringen Patientenzahlen allerdings nur eine geringe Aussagekraft hat, kommt zu dem Ergebnis, dass beide Vorgehensweisen ähnlich wirksam und verträglich sind: In dieser offenen multizentrischen Studie wurden 157 Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen, bei denen mindestens

eine Monotherapie erfolglos war, randomisiert entweder erneut mit einer Monotherapie behandelt (n = 76) oder sie bekamen eine Kombinationstherapie (n = 81). Die Substanzen wurden vom betreuenden Arzt ausgewählt. Die Patienten wurden für ein Jahr oder bis zu einem erneuten Therapiewechsel beobachtet. Nach einem Jahr bekamen noch 55 % mit sequenzieller Monotherapie und 65 % mit Kombinationstherapie die gleiche Medikation (p = 0,74). Anfallsfrei waren nach einem Jahr noch 14 % mit Monotherapie und 16 % mit Kombinationstherapie (p = 0,74). Die Nebenwirkungsraten waren ähnlich, die Inzi-

denz von unerwünschten Wirkungen war sogar in der Monotherapie-Gruppe höher (51 vs. 37 %, nicht signifikant). Häufigste unerwünschte Wirkungen waren Müdigkeit, kognitive und körperliche Leistungseinbußen, Angst oder Aggressivität, Kopfschmerzen sowie Übelkeit und andere gastrointestinale Symptome.

Die Daten zeigen, dass sowohl mit einer sequenziellen Monotherapie als auch mit einer „Add-on-Therapie“ ein gewisser Anteil von Patienten anfallsfrei werden kann. Welches die bessere Strategie ist, kann man bisher nicht ableiten. Wegen der Vielzahl von Antiepileptika gibt es beinahe unendlich viele Kombinationsmöglichkeiten. Interessant wäre, ob bestimmte Kombinationen anderen überlegen sind.

Da direkte Vergleichsstudien verschiedener Kombinationen nicht existieren, können für die Entscheidung nur indirekte Vergleiche herangezogen werden. In einer Metaanalyse von 41 randomisierten Placebo-kontrollierten Studien, in denen insgesamt 7858 Patienten mit

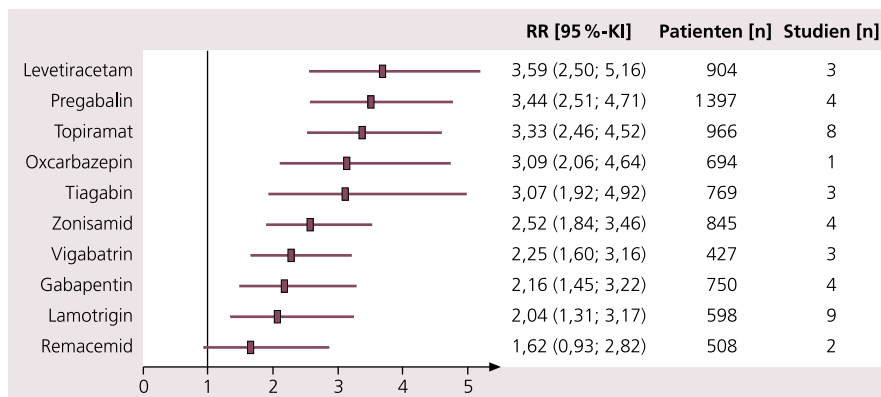


Abb. 1. Add-on-Therapie bei therapieresistenter Epilepsie – Ergebnisse einer Meta-analyse. Angegeben ist das „relative Risiko“ (RR, mit 95%-Konfidenzintervall) einer Ansprechrate von 50 % [nach Ryvlin et al.]

therapierefraktärer Epilepsie eine „Add-on-Therapie“ bekamen, wurden die Ansprechraten der verschiedenen Substanzen verglichen.

Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen gab es nicht. Tendenziell waren Levetiracetam und Pregabalin am besten wirksam (RR für 50%-Ansprechrate: 3,59 und 3,44 im Vergleich zu 1,62 mit Remacemid oder 2,04 mit Lamotrigin). Die Verträglichkeit war bei allen Therapien vergleichbar, die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war mit Levetiracetam am geringsten und mit Vigabatrin am höchsten – auch hier waren aber die Unterschiede nicht signifikant. Bei der Therapieentscheidung können neben indirekten Vergleichen auch patientenindividuelle Kriterien oder andere Substanzunterschiede herangezogen werden, zum Beispiel:

- Effektivität und Nebenwirkungsprofil der Antiepileptika
- Pharmakokinetik
- Komorbidität des Patienten
- Wirkungsmechanismus der Antiepileptika

Es ist anzunehmen, dass Antiepileptika mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus für eine Kombinationstherapie besonders geeignet sind. Pregabalin (Lyrica®) bindet als einzige Substanz an die  $\alpha 2\delta$ -Untereinheit spannungsabhängiger Calciumionen-Kanäle im ZNS und moduliert den Einstrom von Calciumionen in die Nervenzellen. In drei bisher veröffentlichten klinischen

Studien über jeweils 12 Wochen zeigte Pregabalin als Zusatzmedikation zur bestehenden antiepileptischen Therapie – meist Carbamazepin (Tegretal®) und/oder Lamotrigin (Lamictal®) eine dosisabhängige Wirkung. Untersucht wurden drei Dosierungen, die 600-mg-Dosierung war am besten wirksam, gefolgt von der 300-mg- und 150-mg-Dosierung. In der Studie von Arroyo et al. lag die Ansprechrate in der 600-mg-Pregabalin-Gruppe bei 43,5 %, in der Placebo-Gruppe bei 6,2 %. Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit wurde innerhalb der ersten Woche beobachtet. Häufigste unerwünschte Wirkungen von Pregabalin sind Benommenheit und Schläfrigkeit, oberhalb einer Dosis von 150 mg/d nehmen die Nebenwirkungen auf das zentralvenöse System zu. Die Frage, ob eine sequenzielle Monotherapie oder eine Kombinationsthe-

### Antidepressiva

## Escitalopram bei generalisierter Angststörung

Der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Escitalopram (Ciprexal®) war bereits zur Behandlung von Depressionen (Major Depression), Panikstörungen und sozialer Phobie zugelassen. Seit kurzem liegt auch die Zulassung für die Behandlung der generalisierten Angststörung vor.

Während es bei Panikstörungen aus normaler Befindlichkeit heraus zu kurz dauernden Attacken massivster Angst kommt, besteht bei Patienten mit generalisierter Angststörung (ICD-10: F41.1) ständig eine gewisse Angst und

rapie bei therapierefraktärer Epilepsie besser ist, kann nach heutigem Stand der Wissenschaft nicht beantwortet werden. Es sind weitere Studien nötig, auch solche, in denen die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten direkt verglichen werden.

### Quellen

Prof. Dr. Dr. Emilio Perucca, Pavia, Italien, Dr. Blaise FD Bourgeois, Boston, USA, Prof. Dr. Dr. Torbjörn Thomson, Stockholm, Schweden. Satellitensymposium „Progress in the treatment of drug-resistant partial epilepsy: established and evolving therapies“, veranstaltet von der Firma Pfizer im Rahmen des 26. Internationalen Epilepsie-Kongresses, Paris, 29. August 2005.

Ryvlin P, et al. Meta-Analysis of add-on treatment in drug resistant epilepsy: a comprehensive study of 41 adult randomised controlled trials among 10 AEDs. [Poster] beim 26. Internationalen Epilepsie-Kongresses, Paris, 29. August 2005.

Beghi E, et al. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res* 2003;57:1–13.

Beydoun A, et al. Pregabalin 1008-009 Study Group. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology* 2005;64:475–80.

Arroyo S, et al. Pregabalin 1008-011 International Study Group. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004;45:20–7.

French JA, et al. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003;60:1631–7.

Bettina Polk,  
Stuttgart